UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 34

LE CURARE

DANS LES

PARALYSIES SPASMODIQUES

DE L'ENFANCE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1949

PAR

PIERRE SAINT-BÉAT

Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY....

MM. J. VIRENQUE	*Président*
R. SOREL	*Assesseurs*
GERAUD	
BAISSET	
GRIMOUD	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU SUD-OUEST

6, rue Sainte-Ursule

1949

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 34

LE CURARE

DANS LES

PARALYSIES SPASMODIQUES

DE L'ENFANCE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1949

PAR

PIERRE SAINT-BÉAT

Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY....	MM. J. VIRENQUE	*Président*
	R. SOREL, GERAUD, BAISSET	*Assesseurs*
	GRIMOUD	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU SUD-OUEST

6, rue Sainte-Ursule

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER.
DOYENS HONORAIRES	GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARAUD. CLERMONT. — MM. RISPAL. LAFFORGUE. — MM. MÉRIEL. GARIPUY. — MM. RIBAUT. SERR.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et de psychiatrie	RISER.
Clinique médicale	TAPIE (J.), ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	VALLOIS, LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie	POULHÈS, Ch. de f.
Histologie	BIMES, Ch. de f.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.), GRIMOUD,
Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.).
Obstétrique	PONTONNIER, C. de f.
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Microbiologie	BOUISSET. MOREL (L.))
Clinique de la Tuberculose	DAMBRIN (P.).
Parasitologie	LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BAISSET.
Bactériologie et Hyiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngol	CLAUX.
Secrétaire de la Faculté	ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VIRENQUE

Professeur de clinique chirurgicale infantile.

Qui nous a inspiré ce travail et qui aujourd'hui nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Nous avons suivi avec intérêt, dans son service, son enseignement. Nous tenons à lui exprimer nos respectueux hommages et nos sentiments sincèrement reconnaissants.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique médicale infantile.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAISSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GÉRAUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GRIMOUD

En remerciement pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de siéger à notre Jury de these.

A Monsieur le Docteur CAHUZAC

Assistant chirurgien des hôpitaux.

A Monsieur le Docteur OLLÉ

Assistant chirurgien des hôpitaux.

A Monsieur le Docteur SECAIL

Chef de Clinique chirurgicale infantile.

A Monsieur le Docteur Yves LAPORTE

Chargé de cours à la Faculté de Médecine
de Toulouse.

Pour le cordial et bienveillant
intérêt qu'ils nous ont témoigné.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR LÉON SAINT-BÉAT

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES FILS

ALAIN ET CHRISTIAN-JACQUES

MEIS ET AMICIS

PREAMBULE

« On a entouré l'histoire du curare de récits merveilleux sur son action terrible. L'activité du curare n'a rien qui puisse le faire exclure de la thérapeutique. On emploie tous les jours avec prudence comme médicament l'acide prussique, la strychnine et l'atropine qui sont des poisons plus énergiques et plus dangereux que le curare. »

Cette réponse de Claude BERNARD à l'objection de VELPEAU au cours de la séance de l'Académie des Sciences du 29 août 1859 s'est révélée comme une véritable prophétie. Près d'un siècle, exactement quatre-vingts ans, furent nécessaires pour introduire dans la thérapeutique un poison réputé comme étant particulièrement dangereux. Malgré les travaux et les progrès réalisés dès 1940 par les Anglo-Saxons. il reste encore dans l'esprit de beaucoup le souvenir des premiers échecs, des complications graves, voire mortelles, pouvant survenir au

cours de son utilisation. Ce sentiment de défiance doit à l'heure actuelle céder le pas devant les indications thérapeutiques chaque jour plus nombreuses. Parmi celles-ci le traitement des paralysies spasmodiques de l'enfance a retenu notre attention.

Point n'est besoin de rappeler ici la fréquence, la gravité, le problème social, la faiblesse de nos moyens d'action devant cette redoutable infirmité, souvent abandonnée à elle-même.

Si la chirurgie orthopédique associée à la rééducation motrice ont donné parfois des résultats intéressants, les échecs n'en demeurent pas moins fréquents. Un nouveau moyen médical, cette fois, vient s'ajouter aux moyens dont nous disposons déjà. Il convient d'en étudier l'utilité, la place et les indications précises dans la conduite du traitement.

Au cours de ces quelques pages, nous aurons volontairement écarté toutes les questions abstraites, les théories et idées doctrinales, pour nous attacher plus spécialement à l'application pratique de la conduite du traitement. Nous désirons montrer surtout dans quelle mesure on peut améliorer, sans danger sérieux, les moyens d'existence de nos petits malades.

HISTORIQUE

Ce n'est qu'au XVI[e] siècle, au moment de la conquête de la Guyane, que le curare fait parler de lui pour la première fois. En 1595, Sir Walter RALEIGH ramène en Angleterre quelques échantillons d'un poison dont les Indiens de l'Amérique méridionale enduisaient l'extrémités de leurs flèches et de leurs lances. Les blessures produites par elles étaient rapidement mortelles, sans rapport avec la profondeur ou la gravité, une simple piqûre suffisait à provoquer la mort d'un être humain ou d'une bête sauvage.

WATTERTON rapporte qu'un sanglier, atteint au museau d'une flèche empoisonnée, fut retrouvé mort à 170 pas du lieu où il avait été frappé.

Le secret de sa préparation était jalousement gardé par les chefs de tribus et les sorciers. Ils conservaient la drogue dans des tiges de bambous, des calebasses creusées dans des écor-

ces d'arbre et des poteries d'argile. C'est sous cette forme que les premiers explorateurs en obtinrent quelques échantillons, souvent de qualité très médiocre, en échange d'eau de vie et de rhum, dont les Indiens sont particulièrement amateurs.

Le curare se présente sous la forme d'un extrait noir résineux, solide, cassant, peu soluble dans l'eau avec laquelle il donne une mixture brunâtre. Sa composition est des plus variables suivant les contrées d'origine (Orénoque, Guyane, sources de l'Amazone). Pour certains, il rentre dans sa fabrication, outre des espèces végétales, du venin de serpent, de crapaud, de scorpion et autres substances vénéneuses. Enfin, les curares de pots d'argile, stockés à des fins belliqueuses, sont plus toxiques, plus virulents et plus difficiles à obtenir en échange que les autres curares. Toutefois, dès 1844 Robert Schomburg identifia la plante d'origine comme appartenant à la famille des « Strychnos ». Certains de ces échantillons sont doués de propriétés convulsivantes très différentes des propriétés paralysantes du « Strychnos toxiféra », véritable spécimen botanique d'origine.

C'est en 1844 que le curare commence à être un sujet d'actualité avec les travaux, restés célèbres, de Claude Bernard. Il eut le mérite

de démontrer que le curare possède la propriété d'inhiber les fonctions motrices en conservant intactes les fonctions de la sensibilité et de la vie végétative. Il injecta sous la peau d'un chien une dose suffisante et constata, cinq minutes après, un affaissement du train postérieur, puis un fléchissement des pattes antérieures et des muscles du cou. Si on pince fortement l'animal ou si on le caresse, quelques mouvements des yeux, des oreilles ou des muscles peauciers montrent l'intégrité de la sensibilité. Si on lui injecte une dose plus importante, la respiration diminue, puis s"arrête, les battements du cœur se ralentissent, continuent encore quelque temps, puis cessent, la mort survenant par asphixie consécutive à l'arrêt des mouvements respiratoires.

Cette mise au point physiologique eut un retentissement considérable en ce temps-là et fut le point de départ de recherches chimiques, expérimentales et cliniques.

En 1857, Preyer réussit à isoler la curarine àl'état cristallisée de formule C^{10}, H^{15}, AZ, 20 fois plus active que les préparations curariques de fabrication indigène. Toutefois, une grande incertitude régnait dans la composition des préparations : la toxicité était-elle le fait d'un seul alcaloïde en proportion plus ou moins

importante dans la drogue ou était-elle due à un ensemble de substances chimiques d'origine diverses ?

Déjà Claude Bernard avait eu l'idée d'utiliser la drogue à des fins thérapeutiques. « Ne pourrait-on, disait-il, faire du curare un médicament qui serait indiqué là où il serait utile de diminuer l'action des nerfs moteurs ? Et ce médicament ne pourrait-il rendre quelques services dans certaines affections convulsives ? » Ce vœu fut réalisé quelques années après, et en 1859 Claude Bernard communiqua personnellement à l'Académie des Sciences trois observations de tétanos que le Dr Vella, de Turin, avait traité par ce médicament : l'un des malades avait été sauvé.

Après cette communication qui fit beaucoup de bruit dans les milieux médicaux de l'époque, on se mit de toutes parts à utiliser le curare dans le tétanos (22 cas), empoisonnement par la strychnine, chorée, rage, épilepsie, tics et autres affections neurologiques. (Demine, Jousset, Bush.) Les échecs furent de loin plus nombreux que les succès et une certaine méfiance succéda rapidement à l'enthousiasme du début.

Certaines difficultés matérielles et techniques s'opposèrent à la réussite de cette thérapeutique. Claude Bernard avait déjà observé que

suivant l'origine des spèces végétales, la toxicité des différents échantillons était variable d'une espèce à l'autre, de l'ordre de 1 à 6. La nature du récipient, si elle n'est pas une garantie, est toutefois une indication. Elle révèle une provenance qui elle-même implique une spécification de la flore et probablement une tradition technique de sa préparation. Le curare de calebasse qui provient de la Guyane Anglaise et des territoires de l'Orénoque a un pouvoir narcotique (ortho-curare de Lapicque). Les curares de poterie originaires du Bresil et du Haut-Amazone ont assez fréquemment une action d'abord excitante (paracurare). D'autres contenus dans des tiges de bambou ont même une action convulsivante. Ces faits contradictoires proviennent de ce que dans une même famille botanique les espèces végétales peuvent par elles-mêmes avoir des propriétés différentes.

De plus, on ne disposait que de petites quantités, obtenues au prix de nombreuses difficultés, d'un curare parfois frelaté ou de mauvaise qualité.

Enfin les doses étaient surtout trop faibles, trop espacées, la posologie incertaine. Fait curieux, jamais il ne fut question d'accidents graves par surdosage.

Pour toutes ces raisons, les praticiens aban-

donnèrent pendant quatre-vingts ans le curare, qui fut seulement l'objet de quelques travaux de laboratoire de Lapicque et Bremer (1929-1932), sur lesquels nous reviendront ultérieurement.

En 1930, Hartridge et West étudièrent expérimentalement l'action du curare sur le tétanos du chien. Devant les résultats obtenus, ils tentèrent l'utilisation du médicament dans les paraplégies spasmodiques, le tétanos et autres syndromes neurologiques, travaux repris quelques années après par Burman.

En 1935, King parvint à isoler et à identifier un sel de base quaternaire, désigné par lui chlorhydrate de d-tubocurarine, à partir du « chondodendron tomentosum », plante appartenant à la famille des « ménispermées ». Cette base quaternaire se révèle comme ayant une action curarisante élective.

En 1938, un explorateur, Richard C. Gill, après un séjour de quatre ans dans la jungle, pendant lequel il étudia les mœurs des indigènes, les secrets de fabrication du poison, rapporta les échantillons d'une quarantaine de plantes servant à sa préparation, au total 15 kgs. de curare brut. Grâce à la coopération d'une grande firme commerciale américaine, le Professeur Mc. Intyre, de l'Université de Ne-

braska, sépara les substances toxiques n'ayant pas une action élective pour ne garder que l'alcaloïde principal. Après de nombreuses expériences il obtint un produit purifié d'action constante, appelé « Intocostin ». Ainsi était réalisé le vœu de Claude Bernard : « isoler le principe actif des autres substances avec lequel il est mélangé ».

Dès 1940, un progrès considérable était réalisé dans la thérapeutique curarisante par la standardisation de la drogue. Les applications cliniques devinrent de plus en plus nombreuses dans les pays anglo-saxons exclusivement (Amérique, Canada et Angleterre). Signalons brièvement les travaux de Bennett, de Montréal, dans les électrochocs et les syndromes neurologiques de Greffith, de Cole, de Barnett Mallenson en anesthésie générale. La mise au point du «curare retard » par Schlessinger et son emploi systématique chez deux cents malades a contribué pour beaucoup à agrandir le champ d'action des indications thérapeutiques.

Enfin, à l'heure actuelle, des tentatives sont faites pour déterminer l'action du curare sur les fibres sympatiques près ganglionnaires. Un avenir très prochain verra la substitution aux curares ethniques des curarisants de synthèse encore à l'étude.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Avant d'étudier les indications cliniques et les possibilités thérapeutiques du curare, il convient préalablement d'en rappeler les effets pharmacodynamiques principaux.

Le curare est inactif par voie orale; il est nécessaire qu'il soit introduit dans l'organisme par voie parentérale. A partir d'un certain taux de concentration dans le sang (taux qu'il est encore impossible de déterminer chimiquement ou biologiquement à l'heure actuelle), sa propriété principale est de bloquer la transmission neuro-musculaire.

Revenons à l'expérience de base de Claude Bernard. La circulation sanguine est intérrompue dans un membre inférieur de grenouille par une ligature serrée passée autour de la cuisse. Cette ligature est pratiquée de façon à ne pas comprendre le nerf sciatique. Après injection de curare dans le sac lymphatique dorsal on constate que la motilité disparaît

dans le corps, sauf au niveau de la cuisse circulatoirement exclue. Les muscles des membres paralysés restent cependant directement excitables. Le sciatique innervant la cuisse ligaturée bien qu'ayant été soumis sur une partie de son trajet à l'action du poison conduit néanmoins les influx nerveux. Claude Bernard en conclut que, puisque le fonctionnement musculaire et nerveux n'étaient pas essentiellement modifié, le curare devait agir au point de jonction neuro-musculaire.

Cette théorie limitait l'action du curare à l'empoisonnement de la plaque motrice organe spécial interposé entre nerf et muscle.

Lapicque a constaté que l'excitabilité du tissu musculaire lui-même était modifié par le curare.

D'après Lapicque, le nerf et le muscle ont, à l'état normal, des chronaxies voisines si ce n'est égales (isochronisme neuro-musculaire). Cet isochronisme serait une condition nécessaire de la transmission neuro-musculaire. Comme la chronaxie du nerf n'est pas changée par le curare et que celle du muscle est augmentée, il s'établit un hétéro-chronisme qui conditionnerait l'arrêt de la transmission neuro-musculaire.

Il convient de rappeler que cette théorie de l'isochronisme n'est pas universellement admise.

D'après Keith Lucas et Rushton, la chro-

naxie musculaire est, au contraire, largement supérieure à celle du nerf.

Rushton, en faisant varier la position d'une préparation musculaire par rapport aux lignes de courant d'un champ électrique uniforme, arrive à stimuler électivement les éléments nerveux intra-musculaires et les fibres musculaires. Il met en évidence deux courbes d'excitabilité différentes courbe « et courbe ε) illustrant que la chronaxie du nerf est bien plus brève que celle du muscle.

Lapicque estime que les conditions expérimentales de Rushton ne permettent pas une mesure correcte de la chronaxie.

Dans un autre ordre de recherches, le rôle vraisemblable de l'acétylcholine dans la transmission neuro-musculaire a été démontré. Nous rappellerons les principaux arguments expérimentaux.

Le liquide de perfusion ésériné d'une préparation neuro-musculaire après excitation du nerf moteur contient de l'acétylcholine. L'ésérine par son effet anticholinestérasique s'oppose à l'hydrolyse de l'acétylcholine (en choline inactive et acide acétique) par la cholinestérase.

L'injection par voie artérielle proche de do-

ses d'acétylcholine très faibles provoque une contraction musculaire vigoureuse.

On retrouve des quantités appréciables de cholinestérase au voisinage des jonctions neuro-musculaires.

Le curare n'intervient pas dans la libération de l'acétylcholine par les terminaisons nerveuses. En effet, dans une préparation de pâte perfusée préalablement curarisée on retrouve de l'acéthylcholine dans le liquide de perfusion après stimulation du nerf moteur, bien qu'il n'y ait pas eu contraction musculaire. On en conclut que le curare diminue la sensibilité du muscle à l'acétylcholine sans interférer avec sa libération. D'ailleurs, KUFFLER sur une fibre musculaire isolée a constaté, après curarisation, qu'il faut appliquer sur la région de la plaque motrice pour obtenir une contraction musculaire une quantité d'acéthylcholine cent fois plus élevée que celle qui suffit à déclencher une secousse musculaire avant la curarisation.

Des recherches d'ordre électro-physiologique ont permis de saisir un des aspects du rôle du curare. L'arrivée d'un influx nerveux au niveau de la plaque motrice provoque une variation de potentiel négative (courant de plaque motrice) exprimant la dépolarisation partielle de

la membrane musculaire située au voisinage de la plaque motrice (Eccles, Katz, Kuffler).

Lorsque ce potentiel atteint une limite critique, un courant d'action musculaire est initié. On constate au cours de la curarisation que le curare diminue progressivement l'amplitude du courant de plaque motrice. Au dessous d'une certaine valeur ce courant devient incapable de déclencher un courant d'action musculaire. Il convient de signaler que l'ésérine produit une augmentation et une prolongation importante du courant de plaque motrice.

La série des expériences que nous venons de citer concerne le mécanisme du bloquage complet de la transmission neuro-musculaire par le curare. On a voulu voir dans le bloquage complet de la totalité des jonctions neuro-musculaires l'explication de l'hypotomie musculaire utilisée en thérapeutique. En réalité, il semble bien que dans la majorité des utilisations cliniques du curare cet état de curarisation massive ne soit pas atteint. En effet, Bremer, Titeca, Van der Meiren ont montré, dès 1927, que le curare à faible concentration avait la propriété de faire disparaître électivement l'activité tonique musculaire sans atteindre sa contraction phasique.

L'injection intra-veineuse d'une faible dose

du poison sur un animal décérébré (en hypertonie par décérébration sous-rubrique) diminue considérablement ou même abolit l'hypertonie musculaire, tout en laissant subsister la contractilité indirecte et réflexe. L'affaiblissement de l'hypertonie de décérébration s'accentue progressivement pendant 10 à 15 minutes et l'animal devient flaccide. Le tonus réapparaît ensuite progressivement et l'hypertonie s'installe à nouveau. Il convient d'insister sur le fait que lorsque l'animal est totalement flaccide ses muscles répondent encore à une stimulation portée sur leurs nerfs moteurs et qu'ils peuvent également être mis en activité par voie réflexe.

Les influx moteurs toniques suivant toujours les mêmes jonctions neuro-musculaires, Bremer pense que celles-ci sont particulièrement sensibles à l'intoxication curarique.

Enfin, nous signalerons également que l'autre effet périphérique du curare est de bloquer la transmission synaptique des ganglions sympathiques (Langley et Anderson), ce qui ouvre la voie à de nouvelles indications thérapeutiques.

L'étude de l'action centrale du curare est mal connue. Elle s'appuie sur des constatations cliniques et pharmacodynamiques qui sont trop

rares et trop dispates pour qu'on puisse en avoir encore une idée précise et cohérente. Signalons que WHITACRE, après des injections de doses considérables (jusqu'à 125 unités en une seule fois atteignant un total de 400 mmgs.) avant et pendant des interventions chirurgicales a constaté, outre la paralysie complète nécessitant la respiration artificielle sous oxygène, une brusque perte de conscience sans période d'analgésie préalable. La tension artérielle demeurait normale. En maintenant la respiration artificielle, des interventions sur l'abdomen furent pratiquées, sans agent anesthsique, avec seulement de doses additionnées de curare lorsque la tonicité musculaire commençait à réapparaître, manifestée par l'augmentation de la résistance à l'insufflation des poumons. Les suites immédiates post-opératoires, reprise difficile d'une respiration normale, hypersécrétion et spasmes bronchiques, ont fait abandonner rapidement une semblable technique. Il reste de cette tentative la présomption d'un effet central du curare, sans qu'on en sache d'ailleurs le mécanisme et la constatation que les doses aussi élevées que 400 Mmgs. injectées au cours de quelques heures ne sont pas mortelles.

Récemment, au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de TOULOUSE, A.

Baisset, Yves Laporte et F. Grèze-Rueff ont étudié l'action de la d'tubocurarine sur la transmission synaptique médullaire chez le chien « spinal » avec la technique suivante :

Enregistrement oscillographique simultané :

1° de la décharge réflexe d'une racine motrice après stimulation de la racine dorsale homolatérale. Cette décharge constitue le témoin de la transmission synaptique médullaire;

2° du potentiel musculaire d'une préparation neuro-musculaire après stimulation de son nerf moteur. Ceci permet d'apprécier le degré de curarisation périphérique;

3° enregistrement de la pression sanguine.

La d-tubocurarine n'a pas d'action sur la transmission synaptique de la moelle épinière (chez le chien spinal). En effet, la réponse médullaire n'est pas modifiée, malgré une curarisation de l'animal suffisante pour bloques complètement la transmission neuro-musculaire.

La réponse médullaire n'est pas non plus modifiée par des doses de curare plus élevées, à condition que la pression sanguine reste supérieure à une certaine valeur.

La d-tubocurarine ne retentit sur la trans-

mission médullaire que par l'intermédiaire du collapsus vasculaire qu'elle est susceptible de provoquer dans certaines conditions d'injection (injection intraveineuse rapide). Ce mode d'injection peut amener une chute de la pression sanguine au-dessous de 25 millimètres de mercure. On constate alors qu'après un stade d'hyper-excitabilité, que la transmission médullaire décroit et peut arriver à être complètement bloquée. Si le collapsus est de courte durée la réponse médullaire réapparaît,bien que la curarisation périphérique reste totale.

INDICATION DU CURARE DANS LES PARALYSIES SPASMODIQUES DE L'ENFANCE

Si l'on accepte les premières tentatives de 1856 à 1867 concernant l'utilisation du curare dans le tétanos, épilepsie, chorée, rage, intoxication par la strychnine, les premières observations relatant l'emploi du curare dans les paralysies spasmodiques de l'enfance sont celles de West (1931-1935).

Cet auteur utilise du curare brut vieux de 30 ans, dissous dans du sérum physiologique, les doses variant de 2 à 20 mmgs. à chaque injection. Les résultats sont les plus variables, et s'il note une légère diminution, du reste fugace, de la force musculaire, il attribue à la « curine » certains troubles secondaires, tel que chute de tension systolique, du pouls, mal à la tête, vertige et parfois même de la confusion

et de l'ataxie. Sur trente malades présentant des affections neurologiques diverses nous retiendrons un seul cas de maladie de LITTLE chez une fillette de 13 ans. L'amélioration fut sensible après chaque injection (12 mmgs.). Les mouvements athétosiques disparurent, les membres devinrent plus souples.

Quelques années plus tard, en 1949, BURMAN (New-York) publia un mémoire en s'appuyant sur les travaux expérimentaux de BREMER. Il remarque, comme ce dernier, l'action élective du curare à faible dose sur le tonus, ne provoquant qu'un bloquage périphérique partiel sans géner le contractilité musculaire volontaire ou réflexe. Se méfiant de l'état psychique de certains de ces petits malades, il remarque que les injections de sérum physiologique, pratiquées dans les mêmes conditions que celles du curare, restent sans effet thérapeutique. Enfin, il note l'importance de la chirurgie orthopédique correctrice et de la mécanothérapie concommittante.

Si ces travaux méritent d'être appréciés à leur juste valeur (BURMAN ne possédait pas de curare standardisé et titré biologiquement) on peut toutefois leur reprocher de ne pas signaler la posologie et la technique de la curarisation.

En 1941, Bennett remarque également l'intérêt que peut avoir le curare, « traitement simple peu dangereux ». Pendant huit mois il s'attacha plus spécialement à l'amélioration des troubles fonctionnels de la maladie de Little (spastic children) et note une évolution favorable et encourageante dans 13 cas.

Denhoff et Bradley firent une critique sévère des observations précédentes et publièrent six cas de maladie de Little traités pour la première fois par la d-tubocurarine. Les doses nécessaires à chaque cas particulier, la fréquence des injections, les réactions individuelles des petits malades sont soigneusement notées dans leurs observations. Mais ce qui représente à nos yeux un intérêt véritable est le fait que les enfants ont subi une rééducation motrice grâce aux soins du personnel spécialisé du Bradley Home.

Au total, on ne relève dans la littérature qu'une vingtaine de cas de paralysies spasmodiques de l'enfance traités par le curare, ce qui est peu en regard de la grande fréquence, de la gravité de cette infirmité.

Enfin, plus récemment, en 1946, Schlessinger apporte quelques modifications importantes dans la conduite du traitement grâce à l'utilisation d'un curare retard permettant une pro-

longation de l'action pharmacodynamique du médicament. Il établit une classification des troubles présentés par les malades et remarque que le curare est plus actif sur les phénomènes spasmodiques d'origine périphérique que sur la contracture, l'atétose et le tremblement d'origine centrale.

En France, du fait de la guerre, nous avons ignoré ces travaux américains.

Trois observations d'emploi du curare dans la maladie de Little ont fait l'objet d'une communication à la Société d'Orthopédie et de Chirurgie de l'Appareil Moteur (R. Guérin).

L'emploi du curare dans les paralysies spasmodiques de l'enfance n'a pas été toujours suivie de résultat aussi satisfaisant que définitif. Rien d'étonant, s'il on veut bien se rappeler que l'on oppose une thérapeutique symptomatique et fonctionnelle à des lésions organiques centrales dont la polymorphisme a été groupé par Cestan sous le vocable de syndrome de Little.

Anatomiquement, les lésions sont variables dans leur nombre, leur étendue et leur topographie. L'atteinte dégénérative du faisceau pyramidal est secondaire à des lesions initiales paracentrales ou striées, localisations les plus

fréquentes mais qui n'expliqquent pas toujours les signes cliniques.

Etiologiquement, à la théorie de l'agénésie du faisceau pyramidal (Brissaud), ou du retard de son développement chez les prématurés, on tend à substituer la notion de traumatismes obstétricaux et de l'asphyxie du nouveau-né, génétraices d'hémorragies cérébro-méningées qui passent cliniquement inaperçues dans la majorité des cas. Cette étiologie a été nettement retrouvée dans une de nos observations.

Plus tard seront invoqués des phénomènes infectieux au cours de la première enfance : encéphalite léthargique ou secondaire, à une rougeole, coqueluche, broncho-pneumonie ou autres maladies infectieuses. Cliniquement le polymorphisme est encore plus accentué, allant de quelques troubles de la marche jusqu'à la grande quadriplégie spasmo-paralytique avec impotence fonctionnelle totale. Le type le plus fréquent est réalisé par le syndrome de Little, mais il n'est pas rare de rencontrer des hémiplégies infantiles et des diplégies particulièrement graves.

Notons qu'il existe presque toujours des signes de séquelles d'encéphalite, même dans les formes paraplégiques pures, soit troubles mentaux ou intellectuels, soit un strabisme, des

crises convulsives, une dysarthrie, une incontinence d'urine ou, plus rarement, une hydrocéphalie latente. Il n'est plus possible de diviser ces malades en « spinaux » et « cérébraux » (Froelich), mais il convient de faire un bilan du psychisme et de l'atteinte intellectuelle, élément pronostique de première valeur sur lequel nous aurons l'occasion de revenir ultérieurement.

Quoiqu'il en soit, toute paralysie prolongée ou définitive fera sentir ses effets sur tous les tissus correspondants. Le spasme musculaire intermittent, réductible au début, laisse la place à la contracture permanente et définitive, entraînant rapidement des déformations segmentaires et des attitudes vicieuses qui « s'organisent » à la longue. Les os, les cartilages, les articulations participent à ce processus, alors que les muscles antagonistes, puis les muscles contracturés eux-mêmes, subissent la dégénérescense fibreuse.

Il est évident, après l'étude des propriétés pharmacodynamiques du curare, que son application pratique n'est utile que pour remédier aux troubles fonctionnels, à l'exclusion de toutes lésions organiques importantes. Il appartient donc au chirurgien de corriger préalablement les attitudes vicieuses et la contracture

permanente au moyen d'interventions chirurgicales sanglantes et d'appareils orthopédiques de redressement.

Le choix de telle ou telle intervention sera jugée par l'intensité des troubles, leurs natures et leurs topographies, le but sera toujours le même : assurer une bonne récupération fonctionnelle se raprochant des conditions physiologiques normales. Citons brièvement parmi les interventions les plus usuelles :

— la sympathectomie lombaire, uni ou bilatérale, dont le mécanisme d'action sur la trophicité et la vascularisation du tissu musculaire est encore assez mal connu. Les résultats, souvent satisfaisants, permettent de poser fréquemment son indication.

— la flexion permanente de la hanche est corrigée par la désinsertion du tenseur du fascia lata et, au besoin, du droit antérieur au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure.

— Contre l'adduction permanente de la cuisse (importante du point de vue fonctionnel) le chirurgien dispose de plusieurs procédés, névrectomie par voie haute abdominale ou résection du nerf obturateur et la myotomie complète ou partielle des muscles adducteurs de la cuisse.

— Le genou en flexion permanente consécutive à la contracture des muscles ischo-jam-

biers, sera traité par l'allongement des tendons au niveau du creux proplité de préférence à la névrectomie de Stoffel aux résultats incertains.

Le pied équin auquel s'associe un léger varus, particulièrement génant pour la marche, s'accompagnant de déformations compensatrices du bassin et de la colonne vertébrale, sera amélioré par l'allongement auto-plastique du tendon d'Achille.

Nous n'avons fait que résumer quelques interventions qui seront suivies d'appareils platrés de redressement. Nous ne discuterons pas de l'avantage des névrectomies sur les myotomies et les ténotomies. Disons seulement qu'elles ont donné des résultats intéressants, parfois des échecs, mais il faut savoir, dans le traitement de la maladie de Little, se contenter d'une amélioration médiocre.

De ce fait, on peut dire que pendant longtemps, et même encore, la chirurgie orthopédique a été le seul moyen de traitement utile et le plus efficace pour remédier à la fois aux troubles organiques et fonctionnels.

Il est certain que les indications d'interventions chirurgicales se poseront très fréquemment au cours de l'évolution de la maladie. Ce n'est qu'après avoir eu recours au bistouri du

chirurgien que le curare constituera un bon traitement de fond afin de permettre, dans l'intervalle, une meilleure rééducation motrice.

Il semble difficile de donner quelques précisions sur la conduite du traitement mixte, chaque syndrome de Little constituant en lui-même un cas particulier. De façon générale, on n'utilisera pas le curare avant l'âge de 4 ou 5 ans; au cours de la première enfance une éducation psycho-motrice n'étant guère possible. Par la suite, le traitement sera poursuivi en général de façon continue, à l'exception des périodes d'immobilisation dans un appareil orthopédique. Il est impossible d'en prévoir sa durée, celle-ci étant fonction de l'âge, de l'étendue et de la gravité des troubles moteurs, surtout du psychisme de l'enfant.

La chirurgie agissant sur l'élément organique, attitudes vicieuses ou contracture permanente, le curare modérant la spasmodicité et l'incoordination motrice serviront de base au véritable traitement de toutes les paralysies infantiles : la rééducation motrice. Elle est incontestablement le temps le plus important, sans elle on ne peut espérer aucun résultat appréciable. Mais elle doit être poursuivie inlassablement pendant des années, mettant en jeu la collaboration étroite du petit malade et

de son éducateur. A qui la confier ?

Il est des mères de famille qui sont admirables de patience, de courage et aussi d'illusion qui font infiniment mieux que ne feraient des salariés; au contraire, dans d'autres familles cet enfant faible de corps et d'esprit est un objet de répulsion dont on ne s'occupe pas et que l'on cache. Dans ce cas tout particulièrement, il est nécessaire d'avoir recours à un établissement sanitaire spécialisé, bien supérieur à l'hôpital et à la maison de repos. Dans ces centres d'éducation, le traitement sera confié à un personnel attentif, familier des réactions de ces enfants anormaux. Il s'agit avant tout, par un travail soutenu, quotidien, d'arracher ces enfants à leur existence grabataire.

Seuls des spécialistes, médecins, infirmières, psychologues pourront, par leurs efforts conjugués, améliorer plus rapidement le sort de ces enfants.

Il faut surtout tenir compte du facteur mental.

— Tantôt nous sommes en présence de séquelles d'encéphalopathie particulièrement grave. C'est l'infirme idiot, inadaptable, inéducable. Ni la chirurgie, ni le traitement médical ne seront du moindre secours dans ce cas désespéré.

— Tantôt les troubles moteurs sont particulièrement graves, généralisés, s'aggravant de dysarthrie. Au premier abord le pronostic est sévère, mais le fond mental est bon, l'affectilité normale, une certaine bonne volonté se manifeste. L'enfant supporte bien le traitement, ce cas est relativement favorable, la rééducation doit être poursuivie pendant de longs mois, parfois des années, et nous aurons la joie de voir nos efforts couronnés de succès.

— Enfin, les troubles moteurs, localisés uniquement aux membres inférieurs, s'accompagnent de déficit intellectuel marqué. C'est, hélas ! le cas le plus fréquent L'âge mental est celui d'un enfant de 3 ou 4 ans, l'intelligence est rudimentaire, végétative. Négligés ou même brutalisés par leurs parents, ils sont hargneux, coléreux, taciturnes : ils opposent une inertie considérable à toute tentative d'éducation.

On n'insistera jamais assez sur l'importance absolue du facteur psychique au cours du traitement. Il est certain qu'à la longue il s'établit des suppléances des zones primitivement atteintes par d'autres de même nature dont l'adaptation se fait insensiblement.

Il n'est guère possible de mesurer pratiquement l'intensité des troubles du tonus et leur diminution après chaque injection de curare.

Le seul moyen, présentant quelque intérêt clinique, serait la prise d'un film au ralenti lors des exercices de rééducation motrice.

Nous sommes donc obligés d'évaluer empiriquement les résultats acquis en se basant sur le témoignage des personnes qui suivent l'évolution de la maladie.

Quelques tests peuvent servir, toutefois, de point de repère :

— pour le membre supérieur, le fait de porter un verre plein d'eau à la bouche, d'accomplir le geste de boutonner une veste, l'appréciation de l'écriture.

— pour le membre inférieur l'amplitude du pas, la facilité et la durée de la marche, et quelques exercices plus difficiles, monter ou descendre un escalier, se tenir sur la pointe des pieds.

Nous sommes donc obligés de nous contenter de l'appréciation et des observations personnelles de l'éducateur.

DOSAGE ET MODE D'EMPLOI

Il n'a y pas un seul curare, mais différents produits à action pharmacodynamique similaire, qu'ils soient extraits de plantes tropicales ou fabriqués synthétiquement. Ainsi a-t-on tendance à substituer à l'heure actuelle le terme de curarisant à celui de curare, ce qui permettrait de faire entrer sous ce vocable toute une série de corps chimiques dont l'action n'est pas uniquement polarisée sur la fonction neuro-musculaire. Il est prouvé actuellement que certains curarisants de synthèse, efficaces certes, ont une action centrale hypnotique ou narcotique et ne sont curasisants qu'à forte dose.

D'une façon gnérale, ces corps appartiennent au groupe des bases quaternaires d'Ammonium. Pour les raisons ci-dessus énumérées et pour rester fidèle aux conclusions de physiologie expérimentale que nous avons précédemment énumérées, nous éliminerons :

— Iodure de trimethyl octylammonium de West, connu et étudié par Bremer en 1929. Il fut abandonné par suite des incidents qu'il provoquait : vomissements et prostration.

— Erythroïdine hydrochloride de Burman, actif par voie bucale.

—Quinine méthochloride de King.

— Les spécialités connues sous le nom de « Myanesin », « Relaxor », « Flaxedil » (3697 R.P.), de formules chimiques complexes.

Depuis quelques années nous disposons :

I. — *Extrait aqueux du chododendram tomentosum :*

(Intocostrin de Squibb et Sons) dosé en unités physiologiques par le test biologique de la chute de la tête du lapin, celle-ci se produisant après injection de la solution aqueuse dans la veine marginale de l'oreille du lapin allongé, la face regardant le sol. Pour une dose déterminée, rigoureusement constante, la parésie des muscles de la nuque ne peut empêcher la tête de tomber en avant. Ce test biologique est remarquablement net, précis et fidèle.

La solution est titrée à 20 unités par cm.^{3}, chaque cm.^{3} correspondant à 20 mmgs. de curare brut. Elle est conservée en ampoules de 5 et 10 cm.^{3} stérilisée.

II. — *Le chlorure de d-tubocurarine Américain :*

(Intocostrin T) est l'alcaloïde principal, le plus actif de l'intocostrin et du chororendron tomentosum. Ce sel est en solution stable à la température ordinaire. Elle est standardisée de façon à contenir l'équivalent de 2 mmgs., 7 de sel anhydre de l'alcaloïde ou 3 mmgs. de pentahydrate cristallisé par cm^3. Cette solution dosée biologiquement toujours par le tests de la chute de la tête du lapin à le même dosage que la solution précédente, c'est-à-dire 20 unités par cm.^{3} de solution. La drogue est livrée dans le commerce dans de petits flacons de 10 cc. (200 unités) d'une solution aqueuse incolore.

Ces deux produits peuvent être employés indifféremment, leur dosage est identique.

III. — *Le chlorydrate de d-tubocurarine Anglaise :*

(Tubarine de Borrough et Welcome) est le même alcaloïde en solution aqueuse que la d-tubocurarine Anglaise. Son titrage est cependant différent, car la solution renferme 15 mmgs. par 1 cc. 5 de sel. Il en résulte que 5 cc. d'extrait aqueux (ou 100 unités) correspondent à 5 cc. de d-tubocurarine Américaine (15 mmgs.) et à 1 cc. 5 de d-tubocurarine Anglaise.

Nous nous permettons d'insister sur ces relations de titrage et de dosage, car ils sont le point de départ d'erreurs de posologie pouvant entraîner des accidents graves.

IV. *Le chlorydrate de d-tubocurarine retard :*

Cette nouvelle préparation contient le même principe actif que les précédents, le solvant habituel et son titrage sont seuls modifiés afin d'obtenir un effet plus prolongé suivant le même principe employé par Romansky et Rettmann pour la pénicilline.

Elle est présentée commercialement en ampoules de 5 cc. d'un produit solide à la tempé-

rature ordinaire, se liquéfiant après passage au bain-marie. Chaque cm.³ de la solution renferme 27 mmgs. de d-tubocurarine équivalent à 180 unités d'intocostrin. La concentration est neuf fois plus forte que celle des autres préparations Américaines envisagées.

Le solvant est composé d'huile d'olive contenant d'autre part 48 mmgs. (4,8 %) de « myricin », extrait cristalisable de cire d'abeille.

Les trois premières préparations peuvent être employées indifféremment par voie intra-veineuse ou intra-musculaire, la quatrième étant réservée exclusivement à la voie intra-musculaire profonde.

Le curare est inactif par voie buccale, la voie percutanée a été rapidement abandonnée par les premiers expérimentateurs, quant à l'injection sous-cutanée son absorbtion est des plus irrégulières, imprévisible et lente.

Le curare se comporte différemment suivant la technique employée et la voie d'introduction du médicament dans l'organisme.

Voie intra-veineuse

Les solutions aqueuses peuvent être injectées sans incidents dans une veine du pli du coude

à condition que l'injection ait une durée suffisante, un à deux minutes environ, ceci afin d'éviter des phénomènes de choc vasculaire. Au contraire, une perfusion trop lente d'une même dose peut rester sans effets.

D'autre part, la posologie doit être appréciée avec beaucoup de soins en raison de la faible marge qui existe entre la dose thérapeutique efficace nécessaire pour réaliser un bon relâchement musculaire périphérique et celle qui atteint les muscles respiratoires, particulièrement le diaphragme. Par contre, la dose mortelle n'est jamais atteinte en pratique (Whitacrej si l'on a soin d'assurer une ventilation pulmonaire de suppléance. Cette dose efficace obéit à la loi du tout ou rien.

A) Poids corporel : Les auteurs Américains préconisent une unité par kilogramme de poids, mais ceci n'est qu'aproximatif, on peut avoir une curarisation excessive chez les obèses, par exemple, alors que chez les sujets maigres il est préférable de tenir compte de la taille, le nombre d'unités nécessaires étant sensiblement en rapport avec le nombre de centimètres de taille, au dessus du mètre chez un adulte moyen jusqu'à concurrence de 4 cm.^{3} de la solution aqueuse, dose à ne dépasser qu'exceptionnellement.

B) Les sujets âgés sont plus résistants à la curarisation.

C) Les doses nécessaires s'avèrent plus faibles d'un cinquième ou d'un quart chez la femme que chez l'homme.

D) Il faut tenir compte de la thérapeutique associée.

Par exemple, le choix d'un anesthésique; la quantité de curare à injecter est trois fois plus faible avec l'éther qu'avec le cyclopropane, le protoxyde d'N ou les barbituriques.

E) Enfin, dans les syndromes neurologiques, il faut tenir compte surtout de la sévérité des troubles fonctionnels. Nous verrons que les doses et les résultats sont différents suivant que nous avons à lutter contre le spasme, la rigidité, la contracture ou le tremblement.

Il faut avant tout agir avec prudence, tenant compte de la sensibilité du malade, en commençant, toutes les fois que ce sera possible, par une dose inférieure à la moyenne et en augmentant progressivement tout en observant l'apparition des phénomènes cliniques. La pratique individuelle rentre en jeu, l'habitude de la curarisation étant un excellent moyen d'appliquer rapidement une posologie correcte.

Dès le début, le malade accuse une sensation de sommeil, de lourdeur de la tête et des paupières, un obscurcissement visuel dû probablement au relâchement de l'iris. Une observation attentive révèle une sensibilité auditive accrue aux notes basses, consécutive à une parésie du tenseur du tympan et du stapédus. Une sensation de chaleur de congestion (afflux de sang) des extrémités et de la face peut être constatée. Les images apparaissent bientôt troubles, doublées, conséquence de la diplopie. Les vertiges sont aussi un des premières symptômes et le nystagmus est particulièrement fréquent.

Beaucoup de malades se plaignent également de maux de tête dans la région frontale, le plus souvent localisés du côté gauche. On ne sait si ces sensations subjectives sont dues à une action centrale ou, ce qui est plus vraisemblable, à une légère chute de la tension artérielle systolique.

A l'examen, on remarque un ptosis bilatéral, une flexion du cou en avant, un aspect « figé » de la face. La parésie gagne rapidement les membres supérieurs et inférieurs, les muscles abdominaux, les intercostaux et le diaphragme en dernier lieu.

Ces symptômes régressent ensuite progressivement dans le sens inverse de leur apparition

chronologique, puis disparaissent complètement une heure environ après l'injection. Ils se reproduisent toujours de la même façon aux injections suivantes, preuve d'un dosage précis et de l'efficacité de la standardisation. Il n'y a pas de potentialisation, de sensibilisation et d'accumulation dans l'organisme, le curare étant chaque fois complètement éliminé par les reins, ce qui autorise son utilisation plusieurs fois dans la même journée.

La voie intra-veineuse sera choisie toutes les fois que l'on recherchera :

— Une action rapide et relativement fugace.

— Un blocage total ou subtotal de l'influx nerveux au niveau de la sinapse. La curarisation sera alors d'autant plus complète et « spectaculaire ». Les indications de son emploi se retrouveront donc au cours des anesthésies, des examens endoscopiques et du traitement du tétanos.

Voie intra-musculaire

Les solutions aqueuses peuvent également être injectées sans douleur et sans réaction locale au niveau de la région fessière ou de la cuisse, à condition toutefois que l'injection soit

suffisamment profonde. L'absorbtion est plus lente, plus retardée, la concentration du curare dans le sang est donc moindre. De cette loi de pharmacodynamie générale, il résulte que les premiers symptômes n'apparaîtront que 1/4 d'heure, 20 minutes après l'injection. Ils suivent le même ordre chronologique que par la voie intra-veineuse, mais sont d'intensité moindre. L'effet curarisant se prolonge pendant deux heures environ.

Cette voie d'introduction sera donc choisie toutes les fois que l'on désirera, à l'aide de solution aqueuse, obtenir un relâchement musculaire périphérique partiel ou que l'on tentera de filtrer les influx nerveux pathologiques au niveau de la synapse.

Comme nous l'avons déjà indiqué, notre première injection sera de l'ordre d'une unité par kilogramme de poids. Nous augmenterons à chaque injection suivante de cinq unités environ, jusqu'à obtenir les premiers phénomènes de la curarisation décrits précédemment, en général, jusqu'à l'apparition de la diplopie accompagnée d'une légère baisse de la force musculaire. On renouvellera cette dose optima efficace tous les deux ou trois jours, cette fréquence ayant été choisie par les auteurs américains Burman, Barnett, Denhoff et Bradley, Schlessinger.

Ceci semble en quelque sort paradoxal après ce que nous venons de dire de l'élimination rapide du produit. Il semble, toutefois, que les malades peuvent bénéficier plus longuement de l'action thérapeutique de la drogue que l'expérimentation et l'appréciation des faits cliniques ne le laisseraient prévoir. On aura, toutefois, l'occasion de rapprocher dans certains cas, les injections, tous les deux jours ou même chaque jour, par exemple.

Dans une récente publication, Milton Weed, Donald, Puravis, Robert Warnke préconisent dans trois cas de tétanos, dont un chez un enfant de 11 ans, des injections de 100 unités d'intocostrin répétées toutes les quatre heures. Ceci confirme nos observations personnelles, à savoir : que la voie intra-musculaire nécessite l'emploi de doses plus considérables que par voie intraveineuse, deux, trois, quatre unités par kilogramme de poids corporel pour obtenir les mêmes effets cliniques.

Si la voie intra-musculaire est celle qui convient le mieux aux traitements des syndromes neurologiques, il n'en demeure pas moins que l'élimination de la drogue est encore trop rapide à notre gré, ou ce qui revient au même, son action pharmacodynamique trop brève. D'où l'usage d'injections fréquentes, ce qui est un

inconvénient pour un traitement de longue durée. Les tentatives de WEST consistant dans l'emploi du curare en perfusion continue est seulement à mentionner, mais se heurte pratiquement à de grosses difficultés techniques.

Récemment, en 1946, SCHLESSINGER eut l'idée d'employer un solvant retard à base d'huile d'olive et de cire d'abeille, suivant la méthode de ROMANSKY et RETTMANN adoptée pour la pénicilline.

Il pratique ainsi 1.500 injections chez 200 malades atteints de troubles neurologiques divers. Le dosage est déterminé comme précédemment, en tenant compte des facteurs habituels : poids, taille, âge, sexe, etc... Il varie de 0 cm. 5 (90 unités) à 2 cm. 5 (450 unités), répétées tous les 24 à 72 heures environ. Il faut surtout apprécier la nature plus que l'intensité des désordres pathologiques lésant l'appareil moteur.

Le spasme musculaire secondaire à un traumatisme local, une myosite ou une arthrite réagit beaucoup mieux et de ce fait nécessite des doses moindres que la spasticité pyramidale, la dystonie et l'athétose. Le curare, par contre, agit fort peu sur la rigidité et nullement sur le tremblement (SCHLESSINGER). Ces faits sont importants à connaître, limitant le nombre des

indications et expliquent bon nombre d'échecs thérapeutiques.

Certains précautions doivent être prises afin d'éviter, par une absorption trop rapide, les accidents redoutables d'un surdosage.

A la température ordinaire, le curare-retard se présente sous un aspect solide et doit être liquifié par passage au bain-marie. La solution est alors agitée énergiquement afin d'assurer l'incorporation homogène du principe actif dans le solvant huile-cire d'abeille.

L'injection intra-musculaire profonde sera faite en une seule fois et d'un seul côté, afin de limiter la vitesse d'absorption. Pour la même raison, le malade sera placé au lit, au repos absolu pendant un moins six heures. Tout mouvement, toute mécanothérapie active ou passive sera proscrite dans le délai de 12 heures. Il est également recommandé de changer de muscle à chaque injection.

Il est donc indispensable de placer le malade dans un centre hospitalier, sous une surveillance constante et attentive. Le traitement sera confié à un médecin habitué préalablement au maniement des solutions aqueuses et capable de parer immédiatement à toute complication.

En tenant compte de ces observations, l'em-

ploi de la solution retard est relativement simple et présente un réel progrès de l'application de la thérapeutique curarisante dans les syndromes neurologiques spasmodiques.

CONTRE-INDICATIONS

La principale contre-indication que nous n'avons pas à redouter dans le syndrome particulier qui nous occupe dans cette étude, est l'application de la curarisation chez un malade atteint de Myasthénie aiguë (Myasthénia gravis des Américains) reconnue, soupçonnée ou même latente. Dans cette dernière affection, la symptomatologie ressemble étrangement à celle de la curarisation, surtout dans l'apparition chronologique et topographique des symptômes. Cette similitude clinique avait déjà été observée en 1901 par Oppenheim. Harwey et ses collaborateurs (1940) confirment que les anomalies à la réponse électrique des muscles curarisés et ceux atteints de Myasthénie grave sont les mêmes.

Du reste, le traitement est le même dans les deux cas : c'est l'emploi de la prostigmine, antidote physiologique du curare. Ce produit synthétique, de même formule que la physostigmine ou ésérine, a été employé comme test bio-

logique de la myasthénie. Toutefois, à l'heure actuelle, ce test a cédé la place à l'injection de très faibles doses de curare, 1/10 à 1/20 de la dose intra-veineuse habituelle. Celle-ci est inopérante chez un sujet normal ou atteint d'une affection neurologique, autre que la myasthénie aiguë, elle exagère toutefois temporairement les symptômes de cette maladie, au point qu'il ne faut jamais employer ce test sans avoir la possibilité d'injecter immédiatement la prostigmine en cas d'accident.

Les autres contre-indications ont une importance moindre.

C'est la présence d'une affection pulmonaire importante, aiguë ou chronique, diminuant de façon appréciable le champ d'hématose. Une curarisation très poussée et prolongée risque d'être plus grave et l'asphyxie plus précoce.

La drogue étant éliminée rapidement par les reins, on peut craindre une accumulation dans l'organisme par suite d'un défaut d'élimination de ces organes. Ici aussi, il faut des lésions très accentuées pour être vraiment une contre-indication lorsque on pratique des injections répétées de curare.

Quant à l'action sur le myocarde, les tracés électrocardiographiques ont montré l'insensibi-

lité de ce muscle aux doses thérapeutiques habituelles.

En résumé, les contre-indications à la curarisation sont nettement établies, une seule est d'importance, c'est la myasthénie aiguë.

INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA CURARISATION

Même en prenant toutes ses précautions, on ne sera pas à l'abri de certains accidents mineurs, céphalées, étourdissements, vertiges, sécrétion salivaire abondante, sueurs froides, urticaire, baisse de tension. Ces accidents peuvent être considérés, au moins certains d'entre eux, comme appartenant au type « histaminique ». On sait qu'ALAM et ses collaborateurs, à la suite d'une hypothèse de WEST, détectent dans le sang veineux, après injection de curare, une certaine quantité d'histamine. Celle-ci semble libérée, à dose physiologiquement active, d'un stock préexistant, essentiellement musculaire. BENDA pense que le dernier venu des anti-histaminiques de synthèse, le 3.277 R. P., possède une action préventive à l'égard des incidents mineurs de la curarisation.

L'asphyxie a été de tout temps et reste encore

l'accident le plus redouté des praticiens. Le danger est-il aussi réel qu'on a bien voulu le répéter ?

En théorie, nous répondrons par l'affirmative : Nous avons vu que la dose thérapeutique efficace pour obtenir un bon relâchement musculaire périphérique était sensiblement la même que celle provoquant la paralysie complète ou partielle des muscles respiratoires. La marge de « sécurité » est donc faible.

De plus, il n'existe pas de dose léthale, la posologie est fonction d'un certain nombre de facteurs qui ne sont évaluables qu'approximativement et empiriquement. Il est, à moins d'un fait du hasard, impossible de donner à la première injection une dose convenable de curare.

En pratique, cette asphyxie n'est guère à redouter, c'est l'avis unanime de ceux qui ont utilisé cette drogue.

Elle ne survient qu'au cours des curarisations très poussées, dont les indications sont essentiellement chirurgicales (anesthésies, examens endoscopiques).

Après ou pendant les injections intra-veineuses.

Enfin, nous tâtons toujours la sensibilité du malade par l'injection de doses progressives.

Cet accident n'est donc jamais à craindre grâce à la stabilité et au titrage parfait des produits commerciaux. Une erreur de posologie par inattention ne peut être que seule en cause.

Le mécanisme de l'asphyxie dépend de trois facteurs bien différents :

a) L'arrêt des mouvements respiratoires ou de leur diminution d'amplitude par atteinte des muscles correspondants particulièrement le diaphragme.

C'est une cause connue de tous, nous n'y reviendrons pas.

b) L'asphyxie peu être secondaire à un obstacle mécanique des voies aériennes supérieures. Sécrétion bronchique abondante et bronchospasme. Il semble qu'on doive rattacher ces deux faits cliniques; du reste relativement rares, soit au « shock » histaminique, soit à un déséquilibre vago-sympathique (action du curare sur les fibres pré-ganglionaires).

c) Enfin, l'asphyxie peut avoir une origine centrale, par sidération des centres bulbaires neuro-végétatifs.

Nous avons relaté les effets anesthésiants du curare à très forte dose (Whitacre et Fisher). Lapicque pense de même que l'action du curare n'est pas uniquement périphérique. Vulpian

avait constaté que sous l'apnée curarique, le phrénique reste pendant un certain temps parfaitement capable de faire contracter le diaphragme. Toutefois, ces constatations et ces expériences sont faites sous certaines conditions; l'injection massive et très rapide de doses importantes, ce qui laisserait prévoir une asphyxie des cellules centrales par shock cardio-vasculaire démontré par les travaux de Baisset, Yves Laporte et Greize-Rueff.

Quoiqu'il en soit du mécanisme physiologique de cette asphyxie, nous avons la possibilité de remédier à cet accident à condition de prendre certaines précautions avant toute curarisation importante.

La respiration artificielle, même manuelle, suivant les procédés habituels suffit, en général, à condition d'assurer préalablement par tubage le libre passage de l'air ou mieux de l'oxigène sous pression dans les voies aériennes supérieures. Cet accident étant en général de courte durée (10 à 15 minutes environ), on n'utilisera que rarement la prostigmine, antidote physiologique du curare (1 cm.^{3} de la solution au 1/2.000^e ou 0 mmg. 5 intra-veineux), dont l'efficacité pratique est encore à démontrer.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'observations d'accidents mortels au cours de

la curarisation. De notre côté nous n'avons jamais eu à craindre l'asphyxie, les doses thérapeutiques faibles de curare que nous utilisons nous assurant une marge de sécurité convenable.

OBSERVATIONS

Observation n° 1 (Service du Professeur Virenque) :

Yves, âgé de 11 ans et demi. Né à terme. Troisième enfant d'une famille où on ne relève aucun antécédent pathologique.

Accouchement eutocique, mais laborieux (présentation de la face, l'enfant naît « étonné » reste cyanosé et crie pendant 48 heures. Pas de convulsions.

Apparition des troubles moteurs dès l'âge de cinq mois.

En mai 1948 on pratique une sympathectomie lombaire bilatérale et une résection du nerf obturateur. Amélioration sensible.

En novembre 9148 l'enfant présente une quadriplégie spasmo-paralytique très importante. Le bras droit est le plus atteint. Contracture en flexion, difficilement réductible sous anesthésie générale et mouvements choréo-athétosi-

ques de la main. Impotence fonctionnelle absolue. Le bras gauche est moins lésé. La contracture et la spasticité moins marqués avec absence de mouvements anormaux et de déformations. Quelques possibilités fonctionnelles malgré l'incoordination motrice.

Aux membres inférieures, paraplégie spasmodique en extension. Le pied droit est en équinisme. La station debout et la marche absolument impossibles.

En résumé, prédominance de la contracture paralytique du côté droit, de la spasticité et de l'incoordination motrice du côté gauche.

La tête, le cou et la langue sont également atteints par le même processus. Malgré l'aspect affligeant, au premier abord, de l'ensemble de ce tableau clinique, l'étude des fonctions mentales révèle une certaine intelligence malgré l'absentéisme scolaire, une bonne compréhension, un comportement docile dont l'influence a été primordiale dans la poursuite du traitement.

Poids : 27 kgs.; tension : 12, 1/2-6. Aucune tare pulmonaire ou rénale.

Début du traitement, le 10 novembre 1948, on injecte une première dose de 30 unités de « d-tubocurarine », à l'exclusion de tout autre traitement. On répète cette injection intra-

musculaire tous les trois jours, en augmentant progressivement la dose jusqu'à l'apparition des premiers symptômes de la curarisation; 60 unités se révèlent comme étant alors la dose thérapeutique efficace. Le traitement est poursuivi sans interruption pendant six mois accompagné de rééducation motrice des membres inférieurs. Rapidement on note une amélioration très sensible, et l'on décide de pratiquer un allongement auto-plastique du tendon d'Achille pour corriger l'équinisme du pied droit (10 janvier 1949). Après 40 jours d'immobilisation plâtrée, on reprend le traitement sur les mêmes bases posologiques déterminées précédemment. Le résultat anatomique et fonctoinnel de l'intervention chirurgicale est excellent, les progrès s'accentuent de jour en jour.

Après six mois de traitement, on peut constater une amélioration très satisfaisante. La durée de la marche, possible à l'aide d'un léger soutien, est de 3/4 d'heure à une heure environ.

Nous avons continué l'éducation motrice pendant un mois sans traitement curarique et nous avons pu constater la persistance des résultats acquis.

Observation n° 2 (Service du Professeur Virenque) :

Gisèle, 8 ans et demi. Née avant terme, sept mois et demi, dans des conditions normales. Aucun antécédent.

Hospitalisée le 11-6-1946 pour paraplégie spasmodique des membres inférieures.

Le 3-7-1946 on pratique une sympathéctomie lombaire et une résection du nerf obturateur du côté gauche, suivant la méthode de Leriche. Amélioration sensible.

Le 23-10-1946 intervention similaire du côté opposé.

Le 14-9-1948 on corrige l'équinisme bi-latéral par allongement auto-plastique des tendons d'Achille.

Malgré ces quatre interventions sanglantes, le résultat fonctionnel est nul, l'enfant est une véritable infirme confinée au lit.

A l'examen, paraplégie spasmo-paralytique des membres inférieurs avec prédominance de la contracture plastique.

L'abduction de la cuisse est limitée de chaque coté à 45°, l'extension de la jambe sur la cuisse est également limitée à 130°, à la moindre ten-

tative de rééducation ces troubles s'exagèrent. Fait important : si l'on ne note aucun trouble moteur des membres supérieurs, le psychisme s'avère particulièrement atteint, la compréhention nulle, la mauvaise volonté accentuée par un sentiment de crainte sont un obstacle sérieux à une bonne rééducation motrice.

En novembre 1948, début du traitement par le curare (20 unités de « d-tubocurarine »), on augmente la dose tous les trois jours pour se maintenir à 65 unités, dose importante pour un poids de 20 kgs. La rééducation motrice est particulièrement lente et pénible, l'amplitude du pas s'amplifiait toutefois de 5 à 15 cms. La marche se fait en demi-flexion, que l'on tente de corriger par un allongement des muscles ischio-jambiers du côté gauche (15 mars 1949). Après immobilisation plâtrée, si le résultat anatomique est des plus satisfaisant, les troubles fonctionnels n'ont subi aucune amélioration vraiment importante.

Nous attribuons cet échec du traitement orthopédique et médical :

a) à la déficience intellectuelle et aux troubles psychiques présentées par cet enfant;

b) à la présence de la contracture plastique pyramidale sur laquelle le curare n'agit que faiblement (Schlessinger).

CONCLUSIONS

De l'étude qui précède, il nous semble logique de tirer les conclusions suivantes :

— l'emploi du curare est dans le cas particulier des paralysies spasmodiques de l'enfance facile et sans danger, contrairement à l'opinion trop généralement admise;

— son utilisation comme traitement de fond ne peut être que favorable, compte tenu de divers facteurs :

a) la déficience intellectuelle et les troubles psychiques de l'enfant qui sont un véritable obstacle à toute rééducation efficace;

b) la nature de certains troubles spasmo-paralytiques, tel que rigidité plastique pyramidale et tremblement qui réagissent peu au traitement curarique.

Le Président de thèse :

J. VIRENQUE.

Vu : *Le Doyen :*

LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 9 mai 1949.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Concernant l'emploi du Curare en Thérapeutique

Adams. — Curare as an aid to relaxation in anesthesia. *Surg. Clin. North. América,* 1945; 25, pp. 735-739.

Alam, Anrep et Bassoum. — Libération of histamine from skeletal muscle by curare. *J. Physiol.*, 1939; 95, p. 148.

Axelrod S. R. — *Current researches,* juillet 1946; 25, p. 4.

Baird and Adams. — Curare in general surgery. *Proc. Mayo Clin.*, 1944; 19, pp. 200 et 201.

Balboni et Gollander. — Effects of prostigmine on the muscle spasm in treumatoid arthritis. *Reunion Med. Ass. Rh. Ass. N. Y. May,* 1946; pp. 24-25.

Bénard. — *Bulletin de l'Académie de Médecine,* 1948; p. 140.

Benda. — Le curare en thérapeutique médicale. *Semaine des Hôpitaux,* 2 septembre 1948, n° 66, pp. 2127-2132.

Benda R. et Ph., M. Maroger et J. Paillas. — Effet broncho-émollient du curare. *Bull et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, nos 17 et 18. 1947; p. 385.

Bennett A. E. — Clinical investigations with curare in organic neurologic disorders. *Amer. J. M. Soc.*, juillet 1941; 202, pages 102-112.

Bennett A. E. and Cash. — Myasthenia gravis and curare sensitivity. *Dis. Nerv. System.*, octobre 1943; 4, 299.

Bennet A. E. — Preventing traumatic complications in consulsive shock-therapy by curare. *J. A. M. A.*, 144, 322.

Bennett A. E. — Curare : A preventive of traumatic complications in convulsive shock-therapy. *Am. J. Psychiat.*, mars 1941; 97, p. 1040.

Bennett A. E. — The present status of convulsive shock-therapy. *Nerv. and Ment. Dis.*, 23 juillet 1943; p. 98.

Bernard (Claude). — Analyse physiologique des propriétés des systèmes musculaires et nerveux au moyen du curare. *C. R. Académie des Sciences*, 1856, t. XLIII.

Bernard (Claude). — Note sur la curarine et ses effets biologiques. *Bulletin Général de Thérapeutique*, 1865; 69, p. 23.

Bernard (Claude) et Pelsuze. — Recherches sur le curare. *C. R. de l'Ac. des Sciences*, Paris 1850; 31, pp. 533-539.

Bernard (Claude). — Etudes physiologiques sur quelques poisons américains. *Revue des deux Mondes,* 1856.

Bernard (Claude). — *C. R. Ac. des Sciences.* 1859; t. XLIX, p. 330.

Bonica. — Emploi du curare en anesthésie. *West J. Surg.*, 1948; 56, n° 1, pp. 20-25.

Borromea. — Intocostrin with pentothal sodium anesthesia. *Ann. Meet. Am. Ass. of Nurse Anesthesists*, III March 22, 1945.

Bourguignon. — Méthode de la fatigabilité dans la myasthénie et diverses affections basées sur la chronaxie. *Bull. de l'Acad. Méd.*, 1940; 123, p. 685.

Bovet et Coll. — *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 7 juillet et 17 novembre 1947.

Bovet, Courvoisier, Ducrot et Horclois. — *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1946; 223, p. 597.

Bovet, Fournet et Charpentier. — Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de phenothiazinyl-éthyl diéthylamine. *Thérapie*, 1947; p. 115.

Bremer et Titeca. — Atonie curarique et inhibition de Wedensky. *Arch. Intern. de Physiol.*, 1935; 42, pp. 223-250.

Bremer. — The tonus and contracture of skeletal muscles. *Arch. Surgery*, 1929; 18, 1463.

Bremer et J. Titeca. — Sur la sensibilité au curare de la rigidité tétanique locale. *C. R.*

Société de Biologie, 1927; 97, pp. 895, 1407.

Bremer et Titeca. — Action électiva du curare à faible dose sur le tonus musculaire. *C. R. Soc. Biologie*, 1927; 96, p. 704.

Bremer et Titeca. — Action de l'adrénaline sur l'atonie musculaire du stade initial de la curarisation. *C. R. Société de Biologie*, 1928; 99, p. 624.

Bremer et Titeca. — Nouvelles recherches sur le mécanisme de l'atonie curarique. *Compte rendu de la Soc. Biologique*, 1931; p. 107, p. 253.

Bremer. — Le tonus musculaire. *Ergeb. de Physiologie*, 1932; 34, p. 678.

Bremer et Titeca. — Du mécanisme de l'action de la novocaine sur le tonus musculaire. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 1930; 105, p. 873.

Bremer. — Pharmacologie du tonus musculaire. *Revue Neurologique*, 1932; I, p. 577.

Brody. — *Anesthesiology*, 1945; 6, p. 381.

Burman. — Curare therapy for the release of muscle spasm and rigidity in spastic paralysis and dystonia musculorum diformans. *J. Bone and Joint Surgery*, 1938; vol. XX, pp. 754-756.

Burman. — Thérapeutic use of curare and Erythoidine hydrochloride for spastic and distonic state. *Arch. Neurology and Psychiatry*, février 1939; 41, pp. 307-327.

Burman. — Clinical experiences with some curare preparations and curare substitutes. *J. Pharmac. et Exper. Therap.* juin 1940; 69, pp. 143-148.

Cash et Hoesktra. — Preliminary curarisation in electric convulsive shock-therapy. *Psych. Quart*, 20 janvier 1943; 17.

Chesterfield and North Derlyshire Hospital. — A case of traumatic tetanus which recovered under treatment by injection of curare. *Lancet*, 1940; 2, p. 831.

Cole. — *Anesthesiology*, 2 mars 1946; 7.

Cole. — *Anesthesiology*, 1945; 6, 48.

Cole. — Tetanus treated with curare. *Lancet*, 1934; 2, 6, p. 475.

Comroe et Dripps. — The histamine like action of curare. *Anesthesiology*, 1946; 7, p. 260.

Council of Pharmacy and Chemistry. — New and non official remedies intocostrin. *J. A. M. A.*; 129, 7, 13; p. 517.

Cullen and Quinn. — Clinical and laboratory observations on the use of curare during inhalation anesthesia. *Anesthesiology*, 1944; 5, p. 166.

Cullen. — The use of curare for the improvement of abdominal relaxation during inhalation. *Surgery*, 1943; vol. XIV, p. 261.

Cullen. — The use of curare in the treatment of tetanus. *Surgery*, 1943; vol. XIV, p. 256.

Cullen. — Curare in anesthesia. *Surgery*, 1945; p. 45.

Cummins. —Metrazol complications in convulsive shock therapy by curare. *J. A. D. A.*, 1940; 144, p. 322.

Delay et Stevenin. — La curarisation, méthode préventive des accidents de la convulsivothérapie. *Amér. Méd. Psych.*, juillet 1947; t. II.

Denhsff E. and Bradley. — Curare-treatment on spastic childen : Preliminary report. *New England J. Med.*, 12 mars 1942; 226, pp. 411-416.

Donovan. — The use of curare in electric convulsion. *Lancet*, 1945; 10, p. 5.

Easton N. L. and Sommers J. — Vertebral fractures in metrazol therapy with and without the use of curare as a supplement. *Journ. Nerv. and Ment. Dis.*, mars 1944; 99, p. 256.

Eccles and Kuffler. — Initiation of muscle impulses at the neuromuscular junction. *Journal Neurophysiology*, 1941; 4, pages 402-417.

Eccles, Katz, Kuffler. — Nature of the end plate potential in curarized muscle. *Journal Neurophysiology*, 1941; 5, pp. 362-397.

Eccles, Katz, Kuffler. — Electric potential charges accompagny neuromuscular transmission. *Biol. Sym.*, 1941; 3, pp. 349-370.

Fegler. — The action of curare on the respe-

ratory center. *Journal Physiology*, 1942; 100, p. 417.

Fegler et Kowarzyk. — Antagonisme entre la physostigmine et le curare. *C. R. Soc. de Biol.*, 1938; n° 12, 127, p. 1149.

Florey, Harding et Fildes. — The treatment of tetanus. *Lancet*, 1934; 227, p. 1036.

Fox. — Curare in treatment of acute poliomyelitis. *J. A. M. A.*, 1946; 131, 278.

Fox et Spankus. — The value of neostigmin in acute anterior poliomyelitis. *J. A. M. A.*, 1945; 128, pp. 720-722.

Gautrelet and Halpern. — *C. R. Soc. Biologie*, 1935; 118, p. 412.

Gill. — White water and bloc magic (Henry Holt and C°, N. Y., 1940). *Natural history*, 1935; p. 276.

Goldblat. — *Acta Chirurg. Belgica*, 1947; 46, n° 8, pp. 589-618.

Gordon and Gibbons. — *The Lancet*, 1946; t. I, p. 768.

Gordon Ostlere. — Use of curare in « poorrest » patient. *British Medical Journal*, avril 1947; n° 4500, p. 448.

Gray and J. Halton. — Technique fort the use of d-tubocurarine choride with balanced anesthesia. *British Medical Journal*, 31 août 1946; n° 4469, p. 293.

GRAY T. C. — *British Medical Journal*, 1947; n° 4500, p. 448.

GRAY, SPRADLING and FECHNER. — The use of curare in modifying metrazol therapy *Psych. Quart*, janvier 1941; 15, p. 150.

GRAY and OSBORME. — *The Lancet*, 1946; t. I, p. 464.

GRAY and HALTON. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1946; 39, p. 400.

GRIFFITH. — Curare in anesthesia. *Journal Amer. Med. Ass.*, 1945; 127, p. 642.

GRIFFITH. — The use of curare in anesthesia and for other clinical purposes. *Journal Canad. Med. Ass.*, 1944; 50, pp. 144-147.

GRIFFITH and JOHNSON. — Curare as and aid to the anesthesist. *The Lancet*, 1945; 2, p. 74.

GRIFFITH. — *Anesthesy and analgesy*, 1946; 25, 45.

GRIFFITH and JOHNSON. — The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*, 1942; 3, pp. 418-421.

GROB, LILIENTHAL et HARWEY. — Certain vascular effects of curare in man. *Bull. Of John Hopkin's hosp.* 1947; p. 209.

GROSS et CULLEN. — *Anesthesiology*, 1945; 16, p. 231.

HABROUN, BECKERT et HATHAWAY. — *Anesthesiology*, 1er janvier 1946; 7.

HALPERN. — *Arch. Intern. Pharm. et Ther.*, 1942; 69, p. 339.

HALPERN, BENDA et BOURDON. — *C. R. Soc. Biol.*, 1947; 141, 979.

HALPERN et CORTEGGIANI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935; 119, p. 1049.

HARRIS M. M. et HARRIS K. S. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941; 49, p. 623.

HARRIS M. M., PACELLE B. M. et HORWITZ. — A study of the use curare in metrazol convulsant therapy with some electro encephalographic observations. *Psych. Quart.*, 1941; 15, p. 517.

HARTRIDGE et WEST. — Parathyroïd tetany in dogs and its abolition by curare. *Brain*, 1931; 54, p. 312.

HEWER and LANGHTON. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 39, p. 409.

HOBSON J. A. — La tubocurarine dans la thérapeutique convulsivante. Soc de Méd. Mentale de BELGIQUE, séance du 27-9-1947. In : *Journ. Belge de Neurologie et de Psych.*, octobre 1947.

HOLADAY D. A. — *Anesthesiology*, août 1946; 7, p. 4.

HUDON et BEAUDOIN. — Complications du curare en anesthésie générale. *Union Méd. du Canada*, 1947; 76, n° 5, pp. 547-549.

HUDON. — Emploi du curare comme adjuvant

de l'anesthésie générale. *Laval Médec.*, 1944; 9, pp. 242-248.

Hudon. — Le pentothal associé aux autres anesthésiques et au curare. *Sem. Hôpitaux de Paris*, 1947; 23, n° 29, pp. 1827-1830.

Isacson et Swenson. — Curare in the treatment of tetanus. *Nebraska M. J.*, 1941; 26 p. 136.

James et Braden. — Treatment of spastic paralysis bis curare. *Journal of Neurosurgery*, janvier 1946; 3, p. 47.

Jones G. L. et Pleasants E. M. — Curare modification of therapeutic convulsions. *Dis. Nerv. System.*, 17 janvier 1943; 4.

Jousset. — *Bull. Général de Thérapeutique :* Du curare au point de vue thérapeutique., 1865; 69, pp. 294 et 396.

Kabat et Knapp. — The use of prostigmin in the treatment of poliomyelitis. *J. A. M. A.*, 1943; 122, p. 989.

Kabat et Knapp. — The mechanism of muscle spasm in poliomyelitis. *Staff. Mett. Bull. Hosp. U. Minnesota*, 1943; 14, pp. 359-367.

Kabat. — Studies on neuro-muscular dysfunction. *Med. Ann. District of Columbia*, june 1945; 14, p. 6248.

Kaser. — Le curare, moyen de relâchement dans l'anesthésie. *Scweiz Med. Woc.*, 1947; 77, n° 29, pp. 771-773.

Kellgren, Gowan and Wood. — The effect of d-tubocurarine chloride on sensation in man. *British Medical Journal*, 1946; n° 4484, p. 898.

King H. — *Nature*, 1935; 135, p. 469.

King H. — Curare alkaloïds. *Journ. of Chem. Soc.* 1936; p. 1245; 1936, p. 1412.

Knight R. T. — *Canadian Med. Assoc. Journal*, octobre 1946; 55, p. 356.

Koppanyi et Vivino. — Prevention and treatment of d-tubocurarine. *Science*, 1944; 100, p. 474.

Kuffler. — Speàfic excitability of the end-plate region. *J .Neurophysiology*, 1943; 6, p. 99.

Kuffler. — Electrical potencial changes at isolated nerve muscle junction. *Journal Neurophysiology*, 1942; 5, p. 309.

Laborit. — Indications nouvelles d'utilisation du curare en thérapeutique chirurgicale. *La Presse Médicale*, 6 mars 1948.

Landau and Wooley. — *British Medical Journal*, 1934; 1, p. 192.

Landmeisser. — Study of bronchostrictor and hypotensive actions of curarizing drugs. *Anesthesiology*, 1947; 8, p. 506.

Langley et Anderson. — Recherches publiées dans le *Journal of Physiology*, 1889, 1922.

Langton Hewer C. — *British Med. Bull.*, 1946; 4, p. 2.

Lapicque. — Du curare comme agent thérapeutique. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, juillet 1946; 130, p. 438.

Lapicque. — L'excitabilité en fonction du temps. *Presses Universitaires*, Paris 1926; chapitre XII.

Lapicque. — Isochronisme neuro-musculaire et l'excitabilité rythmogène. *Hermann et Cie.*, Paris 1946.

Lapicque. — La chronaxie et ses applications physiologiques. Première partie. *Hermann et Cie.*, Paris 1945.

Lapicque. — Etude physiologique de l'action du curare comme adjuvant de l'anesthésie chirurgicale. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1947; p. 480.

Lapicque. — Le curare en médecine. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, séance du 15-3-1948; t. CCXXVI, pp. 856-859.

L. et M. Lapicque. — *C. R. Soc. Biol.*, 1941; t. CXXXV, p. 244-330-665.

L. et M. Lapicque. — *C. R. Soc. Biol.*, 1942; t. CXXXVI, p. 497.

Lapicque et Monnier. — Mécanisme théorique de la diminution de la puissance musculaire sous l'influence d'un début de curarisation. *C. R. Ac. des Sciences*, séance du 22-3-1948; t. CCXXVI, pp. 983-985.

L. et M. Lapicque. — C. R. de la Soc. Biol., 1910; t. LXVIII, p. 1007.

L. et M. Lapicque. — C. R. de la Soc. Biol., 1914; t. LXXVII, p. 288.

L. et M. Lapicque. — C. R. de la Soc. Biol., 1940; t. CXXXIII, p. 224.

L. Lapicque. — *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, séance du 2 mars 1948; numéros 9 et 10, pp. 136-142. T. CXXXII, mars 1948.

Laporte. — Utilisation du curare en neurophychiatrie. *Encéphale*, 1946; 47, V, p. 148.

Lefebvre, Leriquè, Méric. — Electro-myographie élémentaire au cours de séquelles de poliomyélite antérieure aiguë. *J. de Radiol. et Electrol.*, 1947; 28, pp. 378-381.

Luisada et Mautner. — *Exp. Med. and Surgery;* 1943; 1, p. 282.

Longlin. — Les indications du curare en anesthésie. *Union Méd. du Canada*, 1947; 76, n° 5, pp. 545-546.

Lundy. — Balanced Anesthesia. *Minnesota Med.*, 1926; 9, pp. 399-404.

Mac Intosch et Mushin. — *The practioner*, octobre 1946; v. CLVII p. 303.

Mac Intyre. — Curare : Its history, nature and dinical uses. *The University of Chicago Press*, 1947.

Mac Intyre and King. — D-tubocurarine chloride and choline esterase. *Science*, 1943; 97, p. 69.

Mac Intyre and King. — Contraction of dinervated muscle produced par d-tubocurarine. *Science*, 1943; 97, p. 516.

Mallinson. — Curare in anesthesia. *The Lancet*, juillet 1945; p. 75.

Massion, Verniory, Dumont, Nicaise et Reinholt. — Les variations de la pression artérielle au cours de l'électro-choc sous curare. *Journal Belge de Neur. et Psych.* 1947; volume XLVII, fasc. 10, p. 624.

Massion, Verniory, Dumont, Nicaise et Reinholt. — L'électrochoc-thérapie sous curare, *La Presse Médicale*, du 28 février 1948; numéro 12, p. 150.

Mautner et Luisada. — *Journ. Pharm. et Exp. Méd. Ther.*, 1941; 72, p. 386.

Milton, Weed, Donald Purvis, R. Warnke. — D-tubocurarine in wax and oil for control of muscle spasm in tetanus. *The Journal of The American Medical Association*, décembre 1948; vol. CXXXVIII, pp. 1087-1090.

Minz B. — La transmission chimique de l'influx nerveux, *Flammarion*, éd., 1947.

Mitchell. — Case of tetanus treates with curarine. *Lancet*, 1935; pp. 262-264.

Monnier. — Essai d'interprétation physique de l'excitation électrique des tissus. *Paris, Hermann et Cie.*, 1934.

National Multiple Sclerosis Society. — *The Journal of The American Medical Association*, 12 mars 1947; vol. CXXXV, p. 569.

Organe. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, may 1946; vol. XXXVII, p. 7.

Ogier. — *Traité de Chimie toxicologique*, volume II.

Pagniez. — *Presse Médicale*, 1945; p. 608.

Pearlstein et Weinglass. — Fatal effects of prolonged complete curarisation. *Amer. J. Dis. Chield.*, 1944; 67, p. 360.

Phillis Harroum. — Les effets du curare et son utilisation comme anesthésique complémentaire. *Sugery, Gisnecology and Obstetric*, avril 1947; vol. LXXXIV, n° 4, pp. 491-498.

Pick and Unna. — The effect of curare and curare like substance on the central nervous system. *J. Pharmacology*, 1945; 83, p. 59.

Prescott. — Pharmacologie et usage clinique du curare. *Soc. Méd. Ment. de Belgique et Soc. Belge Neuro. et de Psych.*, octobre 1947.

Prescott and Rocobotham. — *The Lancet*, 1946; 2, p. 80.

Prescott. — Discussion sur des expériences supplémentaires avec le curare. *Proc. Roy. Soc. Méd.*, 1947; 40, n° 10, pp. 593-602.

RANSOHOFF. — Intocostrin in the treatment of acute poliomyelitis. *N. Y. State Journ. Med.*, janvier 1947; 3, p. 151.

ROMANSKY et RITTMANN. — Method of prolonging action of penicillin. *Science*, 1944; 100, pp. 196-198.

ROSCOE. — Le curare en chirurgie génito-urinaire. *Urologie and Cut. Revue*, 1947; 51, n° 33, pp. 151-152.

ROUX. — Anesthésie retard au pentothal subtosan. *Presse Médicale*, 1947; 55, n° 67, pp. 778-779.

RUSKIN, EWALD. — *Dis. Nerv. Syst.*, 1945; 4, p. 385.

SCHANE. — *Anesthesy and Analgesy*, 1945; 24, p. 256.

SCHLESSINGER. — Use of curare in oil in treatment of spasticity following injury of the spinal cord. *Archives of Neurology et Psychiatry*, mai 1946; 55, pp. 530-534.

SCHLESSINGER. — Recent advances in the use of curare in clinical practice. *Bull. Of. New-York Acad. Med.*, 22 octobre 1946; v. XXII, p. 520.

SCHLESSINGER. — Curare : A review of its therapeutic effects and their physiological basis. *J. A. M. A.*, novembre 1946; vol. I, 32, n° 5, pp. 518-530.

SCHLESSINGER. — Therapeutic applications of curare and their physiologic implications.

New-York State J. Of. Med., 1947; 1689, vol. XLVII.

Scott, Smith. — *Anesthesiology*, mars 1947; 8, 2.

Shane. — Curare : A complement to anesthesia. *Anesth. and Analy.*, 1945; 24, p. 256.

Sigwald, Bovet et Dumont. — Traitement de la maladie de Parkinson par le 2987 R.P. *Rev. Neurol.*, 1946.

Smith, Brocon, Hugh, Tomas, James et Goodman. — The lack of cerebral effects of d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 1947; 8, 3, 1.

Smith. — *British Medical Journal*, 1944; 2, p. 820.

Squibb. — *Curare*. Intocostrin, New-York 1946; p. 282.

Stewart. — Some observations on the use of curare for the prevention of complications in convulsive shock therapy. *Dis. Nerv. System.*, 1943; 4, p. 236.

Titeca. — Les bases physiologiques de l'emploi du curare en thérapeutique. *J. Belge de Neurologie et Psychiatrie*, octobre 1947.

Vulpian. — Observations physiologiues faites sur des animaux empoisonnés par le curare et soumis à la respiration artificielle. *C. R. Soc. de Biol.*, 1859.

Vulpian. — *Leçons sur la physiologie générale*, Paris 1864.

WATERS. — *Anesthesiology*, 1944; 5, p. 618.

WEST. — The pharmacology and therapeutics of curare and its constituents. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1935; 28, 565.

WEST. — Intraveinous curarine on the treatment of tetanus. *Lancet*, 1936; 1, p. 12.

WEST. — *Archive Internationale de Pharmacodynamie et Thérapeutique*, 1937; 56, p. 81.

WHITACRE and FISHER. — Clinical observations on the use of curare in anesthesia. *Anesthesiology*, 1945; 6, p. 124.

WINTERSTEINER et DUTCHER. — Curare alkaloïds from Chodendron tomentosum. *Science*, 1943; 97, p. 467.

WINTERSTEINER et DUTCHER. — *Science*, 1942; 85, p. 310.

WOOLLEY, JARVIS et INGALLS. — On the use of curare in modifying convulsive chock. *Journ. Nerv. and Ment. Dis.*, 1942; 96, p. 680.

WEST. — Curare in man. *Proc. Of the Roy. Soc. Med.*, 1932; 25, pp. 1107-1116.

TABLE DE MATIÈRES

	Page
Préambule	9
Historique	11
Rappel physiologique	18
Indication du curare dans les paralysies spasmodiques de l'enfance	27
Dosage et mode d'emploi	39
Contre-indications	53
Incidents et accidents de la curarisation.	56
Observations	61
Conclusions	66
Bibliographie	68

Imp. du Sud-Ouest, 6, rue Sainte-Ursule - Toulouse.